

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ÜRİKOLİZ 300 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her tablet 300 mg allopurinol içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz renkli, yuvarlak, bir yüzü çentikli tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Primer veya sekonder gut hastalıklarındaki hiperüriseminin tedavisi
- Lösemi, lenfoma veya serum/idrar ürik asit seviyelerinde yükselmeye neden olan kanser tedavilerinin uygulandığı malign hastalıklar
- Reküran kalsiyum oksalat taşı olan hastaların tedavisi

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ÜRİKOLİZ düşük dozlarda başlanmalıdır. Ciddi yan etki riskini azaltmak amacıyla 100 mg/gün olarak tedaviye başlanabilir. Doz sadece serum urat cevabı yeterli değilse artırılmalıdır. Eğer renal fonksiyonlar zayıfsa ekstra özen gösterilmelidir. Önerilen kullanım dozları şunlardır;

Hafif koşullarda günlük doz 100-200 mg'dır.

Orta şiddetteki durumlarda günlük doz 300-600 mg'dır

Ciddi durumlarda ise günlük doz 700-900 mg'dır.

Eğer günlük dozun mg/kg olarak belirlenmesi gerekiyorsa 2-10 mg/kg arasında bir kullanım dozu seçilmelidir.

Uygulama şekli:

- Yeterli miktar sıvı ile ağızdan alınır.
- Yemekle birlikte ya da yemeklerden hemen sonra alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer hastalarında tedavinin başlangıcında karaciğer fonksiyonları periyodik olarak incelenmeli ve gerekirse doz azaltılmalıdır.

Allopurinol ve metabolitlerinin atılımı böbrek üzerinden gerçekleşir. Renal aktivite bozuklukları ilacın ve metabolitlerinin atılımını geciktirebilir ve aynı zamanda plazma yarı ömürlerini uzatabilir. Bu nedenle ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda günlük 100 mg'dan daha az dozlar veya hergün kullanım yerine daha geniş aralıklar ile kullanım önerilebilir.

Pediyatrik popülasyon:

15 yaş altındaki çocuklarda; 10-20 mg/kg olacak ve günlük 400 mg'ı geçmeyecek şekilde

verilmelidir. Malignan durumlar (özellikle lösemi) ve Lesch-Nyhan sendromu gibi bazı enzim bozuklukları dışında çocuklarda kullanımı seyrekdir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşla birlikte azalan böbrek fonksiyonları göz önüne alınarak doz azaltılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Daha önce allopurinole karşı ciddi reaksiyon gösteren hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ÜRİKOLİZ akut gut atağında kullanılmamalıdır.

Asemptomatik hiperürisemi sıvı ve diyet modifikasyonu ile kontrol edilebilir ve ÜRİKOLİZ endikasyonu olarak kabul edilmez.

Tedavi sırasında günlük idrar hacmi 2000 mL'nin üzerinde ve nötr ya da hafif alkali olmalıdır.

Tedavinin erken dönemlerinde akut gut atağı maskelenebilir. Bu nedenle tedaviye başlandığında 1 ay süreyle profilaktik olarak uygun bir anti-enflamatuar ya da kolşisin kullanılmalıdır. Ayrıca tedaviye 100 mg allopurinol ile başlanması ve serum ürik asit seviyesi % 6 mg altına düşene dek, her hafta 100 mg artırılması önerilir (maksimal günlük doz 800 mg).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

6-merkaptopurin ve azatioprin: Azatioprin, ksantin oksidazın etkisiyle inaktive olan 6-merkaptopurine metabolize olur. 6-merkaptopurin veya azatioprin, ÜRİKOLİZ ile birlikte kullanıldığında ksantin oksidaz enziminin inhibe olmasıyla 6-merkaptopurinin etki süresi uzayacağı için 6-merkaptopurin veya azatioprinin normal dozunun ¼'ü uygulanmalıdır.

Vidarabin (Adenin Arabinosid): Allopurinol varlığında vidarabinin plazma yarılanma ömrünün uzadığını destekleyen kanıtlar vardır. Bu iki ürün birlikte kullanıldığında, toksik etkilerini tanımlayabilmek için dikkatli olunmalıdır.

Salisilatlar ve ürikozürük ajanlar: Allopurinolün aktif major metaboliti olan oksipurinol, böbrekler yoluyla ve üratla aynı şekilde atılır. Bu nedenle, probenesid gibi ürikozürük ilaçlar veya yüksek dozda salisilatlar oksipurinolün atılımını hızlandırabilirler. Bu olay ÜRİKOLİZ'in terapötik etkisini azaltabilir, ancak her vaka için ayrı bir değerlendirme yapılmalıdır.

Klorpropamid: Allopurinol ve klorpromid'in atılımında, renal tübüllerde aralarında bir yarışma olabilir. Bu nedenle, renal fonksiyonu zayıf olan hastalarda ÜRİKOLİZ klorpropamidle birlikte kullanılırsa hipoglisemik aktivitenin uzaması riskini artırır.

Kumarin antikoagülanları: Allopurinolün varfarin ya da diğer kumarin antikoagülanlarıyla birlikte kullanıldığında bu ilaçların aktivitesini artırdığı konusunda çok seyrek de olsa bildirimler olmuştur. Bu nedenle, antikoagülan kullanan hastalar dikkatle takip edilmelidir.

Fenitoin: Allopurinol, fenitoinin hepatik oksidasyonunu engelleyebilir; ancak klinik açıdan önemi olup olmadığı ispatlanmamıştır.

Teofilin: Allopurinol ile birlikte kullanıldığında teofilin metabolizmasının inhibe olduğu bildirilmiştir. Etkileşim mekanizması olarak ksantin oksidazın aynı zamanda teofilinin biyotransformasyonunda da rol oynaması düşünülmektedir. Bu nedenle allopurinol tedavisine başlayacak ya da dozunu artıracak hastalarda, teofilin seviyesi izlenmelidir.

Ampisilin/Amoksisilin: Allopurinol ile beraber ampisilin veya amoksisilin kullanan hastalarda

cilt döküntülerinin görülmesi bu iki antibiyotiği kullanmayan hastalara oranla daha yaygındır. Bu durumun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ancak, allopurinol kullanan hastaların ampisilin ya da amoksisilin yerine alternatiflerini kullanmaları tavsiye edilmektedir.

Siklofosfamid, doksorubisin, bleomisin, prokarbazin, mekloreタミン: Allopurinol ile beraber siklofosfamid veya diğer sitotoksik ilaçların kullanıldığı lösemi hariç diğer neoplastik hastalıklarda, kemik iliği baskılanmasını artırdığına ilişkin bildirimler olmuştur. Ancak yapılan kontrollü bir çalışmada allopurinolün; siklofosfamid, doksorubisin, bleomisin, prokarbazin ve/veya mekloroetamin (klormetin hidroklorid) tedavisinin toksik etkilerini artırmadığı görülmüştür.

Siklosporin: Allopurinolle birlikte kullanıldığında siklosporinin plazma konsantrasyonunun arttığına dair bildirimler olmuştur. Bu ilaçların birlikte kullanılması gerektiğinde siklosporinin toksisite riski değerlendirilmelidir.

Didanozin: Didanozin ile birlikte allopurinol (günlük 300 mg) kullanan sağlıklı gönüllülerde ve AIDS hastalarında, didanozinin C_{max} 'ı ve EAA'sı yaklaşık olarak iki katına çıkmıştır. Ancak terminal yarılanma ömrü değişmemiştir. Bu iki ilacın birlikte kullanılması genellikle tavsiye edilmemektedir. Birlikte kullanılmalara gereken durumlarda didanozin dozunun azaltılması ve hastanın yakından takibi gerekebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir.

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Allopurinolün gebelerdeki güvenliliğine dair kanıtlar yetersizdir.

Gebelik döneminde sadece daha güvenli bir alternatif yoksa ve hastalığın anne veya çocuk üzerinde riski daha fazla ise kullanılması önerilir.

Laktasyon dönemi

Allopurinol ve aktif metaboliti oksipurinol anne sütü ile atılmaktadır. Ancak, emzirilen çocuk üzerindeki etkileri ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Veri yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Allopurinol alan hastalarda somnolans, vertigo ve ataksi görülebildiği için, araç ve makine kullanırken dikkatli olunmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Listelenen advers etkiler organ sistemlerine ve sıklıklarına göre dir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok seyrek: Fronkülöz

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Çok seyrek: Agranülositoz, aplastik anemi, trombositopeni

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Çok seyrek: Anjiyo-immünoplastik lenfadenopati

Seyrek olarak Stevens-Johnson Sendromu ve toksik epidermal nekroz dahil, ekfoliyasyon, ateş, lenfadenopati, atralji ve/veya eozinofiliyle ilişkilendirilmiş deri reaksiyonları da dahil ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelebilir.

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok seyrek: Diabetes mellitus, hiperlipidemi

Psikiyatrik bozukluklar

Çok seyrek: Depresyon

Sinir sistemi bozuklukları

Çok seyrek: Koma, paraliz, ataksi, nöropati, parestezi, somnolans, baş ağrısı, tat alma duyusunda bozukluk

Göz bozuklukları

Çok seyrek: Katarakt, görme bozuklukları, maküler değişiklikler

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Çok seyrek: Vertigo

Kardiyak bozukluklar

Çok seyrek: Anjina, bradikardi

Vasküler bozukluklar

Çok seyrek: Hipertansiyon

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma

Çok seyrek: Hematemez, steatore, stomatit, dışkılama alışkanlıklarında değişiklikler

Hepato-bilier bozukluklar

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testlerinde asemptomatik yükselme

Seyrek: Hepatit (hepatik nekroz ve granülamatöz hepatit ile karakterize)

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın: Döküntü

Cilt döküntüleri en sık görülen reaksiyonlardır ve tedavinin her aşamasında ortaya çıkabilir. Genellikle makülopapüler veya pruritik olmakla birlikte purpurik ve nadiren ekfoliyatif de olabilir. Tedavi sırasında bunlar görüldüğü takdirde ilacın derhal kesilmesi önerilir. Reaksiyonun geçmesinden sonra ilaca devam etmek gerekirse çok düşük dozda (örneğin 50 mg/gün) başlanmalıdır.

Çok seyrek: Anjiyoödem, alopesi, saç renginde açılma

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: Hematüri, üremi

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok seyrek: Erkeklerde infertilite, erektil disfonksiyon, jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok seyrek: Ödem, genel malazi, asteni, ateş

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Çok seyrek: Trombositopeni, agranülositoz, aplastik anemi

Böbrek yetmezliğinde döküntü görülme sıklığı artar.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

22.5 g'a kadar allopurinol alımında herhangi bir yan etki görülmediği rapor edilmiştir. 20 g allopurinol alan başka bir hastada ise bulantı, kusma, ishal ve baş dönmesi belirtileri rapor edilmiştir. Genel destekleyici tedaviyi takiben iyileşme görülmüştür.

ÜRİKOLİZ'in aşırı dozda alımı ksantin oksidaz aktivitesinin ciddi inhibisyonuna neden olabilir. Bu durum eğer eş zamanlı olarak 6-merkaptopurin ve/veya azatiyoprin kullanımı mevcut ise tedaviyi etkileyebilir fakat mevcut değil ise bilinen beklenmedik etkisi yoktur.

Yeterli miktarda sıvı alımıyla allopurinol ve metabolitlerinin idrarla atılımı sağlanabilir. Eğer gerekli olduğu düşünülürse hemodiyaliz tedavisi uygulanabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Ksantin oksidaz inhibitörü

ATC kodu: M04AA01

Allopurinol, ksantin oksidaz enzimini inhibe ederek hipoksantin ve ksantin ürik aside dönüşümünü engeller. Metaboliti olan oksipurinol (alloksantin) de aynı etkiye sahiptir.

Allopurinol yarı ömrü 1-2 saat olmasına rağmen, oksipurinolün yarı ömrü 13-30 saat olduğu için, tek doz verilerek 24 saat süreyle efektif ksantin oksidaz inhibisyonu sağlanmış olur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Gastrointestinal sistemden % 67-90 oranında emilir. 1.5 ve 4.5 saat sonra allopurinol ve metaboliti

oksipurinol en yüksek plazma seviyesine ulaşırlar. 300 mg'lık tek dozdan sonra maksimal düzeyler allopurinol için 3 µg/ml; oksipurinol için ise 6.5 µg/ml'dir.

Dağılım:

Allopurinolün plazma proteinlerine bağlanma oranı ihmal edilebilir düzeyde olup, dağılım hacmi 1.6 L/Kg'dır.

Biyotransformasyon:

Allopurinol, ksantin oksidaz ve aldehid oksidaz ile aktif metaboliti olan oksipurinole metabolize olur. Yarıömürleri; allopurinol için 1-2 saat; oksipurinol için ise 13-30 saattir.

Eliminasyon:

Alınan oral dozun yaklaşık % 20'si feçesle atılır. Oksipurinol ise değişmemiş olarak idrarla atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

40 aylık periyotlarla yapılan sitogenetik çalışmalar, *in vivo* 600 mg/gün'e kadar dozlarda ve *in vitro* 100 µg/ml'ye kadar konsantrasyonlardaki allopurinolün insan kan hücrelerinde kromozom anomalilerine yol açmadığını göstermiştir.

2 yıla kadar allopurinol ile tedavi edilen fare ve sıçanlarda karsinojenik değişikliklere dair kanıt saptanamamıştır.

Allopurinol ile oral olarak farelerde 100 mg/Kg/gün'e kadar, sıçanlarda 200 mg/Kg/gün'e kadar ve tavşanlarda 150 mg/Kg/gün'e kadar olan yüksek dozlarda yapılan 8-16 günlük çalışmalarda teratojenik etkiler gözlenmemiştir.

Fareler üzerindeki bir çalışmada, gebeliğin 10. veya 13. gününde intraperitoneal bir şekilde, vücut ağırlığının (mg/kg) her kg'ı için 50 ila 100 mg allopurinol uygulandığında, gebelik fetal anomaliler ile sonuçlanmıştır. Fakat sıçanlar üzerinde yapılan benzer bir çalışmada, gebeliğin 12. gününde aynı yöntemle 120 mg/kg olacak şekilde uygulandığında ise herhangi bir anomali gözlemlenmemiştir. Yüksek oral dozlarda farelerde 100 mg/kg/gün, sıçanlarda 200 mg/kg/gün tavşanlarda ise 150 mg/kg/gün ve gebeliğin 8 ila 16. günleri arasında olacak şekilde yapılan çalışmalarda ise herhangi bir teratojenik etki gözlemlenmemiştir.

Embriyotoksitesiyi tespit etmek amacıyla kültür içerisindeki fetal fare salgı bezleri üzerinde yapılan bir çalışmada, allopurinolün embriyotoksitesiyeye ve maternal toksitesiyeye yol açmasının beklenmediği belirtilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristal selüloz

Selüloz toz

Povidon K-25

Polietilen glikol 4000

Krospovidon

Talk

Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Mevcut değildir.

6.3. Raf Ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

300 mg allopurinol içeren 50 veya 100 tabletlik Al/PVC blister ambalajlarda, karton kutuda

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

SANDOZ İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Küçükbakkalköy Mh. Şehit Şakir Elkovan Cad. N: 2

34750 Kadıköy / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

156/62

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.09.1991

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ